4230
Kala Azar in Moscow.
p 10

REVUE D'HYGIÈNE
ET DE POLICE SANITAIRE

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. Pam WC715 1911 N645

Nicolle (Charles)

Sur les Leishmanioses

Extrait

SLEEPING SICKNESS BUREAU
RECEIVED
9 JUN 1911

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
120, Boulevard Saint-Germain, Paris (6e).

MASSON & Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris.

Revue d'Hygiène et de Police Sanitaire

Fondée par E. VALLIN

PUBLIÉE TOUS LES MOIS SOUS LA DIRECTION DE MM.

A.-J. MARTIN, Inspecteur général de l'assainissement de la ville de Paris, Membre du Comité consultatif d'Hygiène de France.

ET

A. CALMETTE, Directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

ABONNEMENT ANNUEL : Paris, 25 fr.; Départements, 27 fr.; Étranger, 28 fr.

Membres du Comité de rédaction : **IMBEAUX**, ingénieur en chef des Ponts et Chaussées; **LETULLE**, médecin des hôpitaux, professeur agrégé à la Faculté de médecine; **E. MARCHOUX**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris; **Louis MARTIN**, directeur de l'hôpital Pasteur; **PETSCHE**, ingénieur en chef des Ponts et Chaussées; **REY**, membre du Conseil supérieur des Habitations à bon marché; **ROUX**, de l'Institut, directeur de l'Institut Pasteur; **E. TRELAT**, directeur de l'École spéciale d'architecture; **VINCENT**, professeur à l'École du Val-de-Grâce, membre de l'Académie de médecine.

La *Revue d'Hygiène* publie les travaux et le compte rendu des séances de la *Société de Médecine publique* dont elle est l'organe officiel. Chaque numéro contient, en outre, des mémoires originaux, des variétés, des revues des journaux français et étrangers et des revues bibliographiques. Elle est imprimée avec soin sur papier teinté avec figures dans le texte et paraît le 20 de chaque mois.

Revue de la Tuberculose

PARAISSANT TOUS LES DEUX MOIS SOUS LA DIRECTION DE

Ch. BOUCHARD

Président de l'Œuvre de la Tuberculose

Comité de rédaction : **ARLOING, CHAUVEAU, H. CLAUDE, FERRÉ, A. FOURNIER, KELSCH, LANDOUZY, LANNELONGUE, Pierre MARIE, RAYMOND, RICHET, H. ROGER.**

Rédacteur en chef : **Dr Pierre NOBÉCOURT**

Professeur agrégé à la Faculté de Paris.

Secrétaire de la rédaction : **Dr G. VILLARET.**

ABONNEMENT ANNUEL : Paris, 12 fr.; Départements, 14 fr.; Union postale, 15 fr.

Depuis l'année 1904, la *Revue de la Tuberculose*, fondée en 1893, est publiée en six fascicules et forme chaque année un volume in-8° d'environ 450 pages. En outre des travaux originaux, elle publie des Revues générales et analytiques, un recueil de faits et un Index bibliographique de tous les travaux concernant la tuberculose.

Sur

les Leishmanioses

PAR

M. le Dr Charles NICOLLE

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS

Extrait de la *Revue d'Hygiène et de Police sanitaire*

(T. XXXIII, N° 4, Avril 1911, p. 340)

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (VIe)

1911

SLEEPING SICKNESS BUREAU.
LIBRARY.

SUR LES LEISHMANIOSES

La conception des leishmanioses est de date récente. Elle remonte à 1908, époque à laquelle furent successivement découverts le parasite du Kala Azar indou par J.-B. Leishman et par J.-H. Wright celui du bouton d'Orient. Cette même année, R. Ross créa le terme *leishmania*, d'où fut tiré celui de leishmaniose pour désigner les infections produites par les protozoaires de ce genre nouveau.

Il y a ensemble un avantage et un inconvénient à réunir sous une même dénomination des maladies différentes causées par des agents pathogènes de même nature. Au point de vue zoologique, les *leishmania* appartiennent sans doute à un même groupe ; cliniquement, les infections qu'elles causent n'ont rien qui semble les rapprocher l'une de l'autre.

Cette réflexion et les détails qui vont suivre sont à la fois la justification et la critique de cette revue où, sous un titre commun et légitime, nous allons étudier successivement et à part,

deux chapitres différents de la pathologie humaine. Des rapprochements en seront présentés ensuite sur le terrain expérimental.

I

Étude clinique et anatomique des leishmanioses.

Les *leishmania* peuvent occasionner chez l'homme deux infections essentiellement différentes, l'une généralisée, fébrile et grave, l'autre localisée à la peau et bénigne.

A la première, dont nous étudierons dans un même chapitre, sans toutefois entièrement les confondre, les deux types actuellement connus (maladie indoue et maladie méditerranéenne), nous donnerons, outre les noms divers qu'elle a reçus et à défaut d'un terme européen ancien, celui de Kala Azar, sous lequel la désignent les indigènes des Indes anglaises; la seconde conservera son titre non justifié mais universellement admis de bouton d'Orient.

A. — Kala Azar.

I. — *Description clinique.*

Avant que les médecins anglais eussent attiré l'attention sur cette fièvre singulière de l'Indoustan dont Leishman devait découvrir le parasite, on connaissait déjà dans le bassin méditerranéen, principalement en Italie méridionale, des anémies spléniques de l'enfance, de forme clinique mal définie et dont la cause échappait. On savait qu'elles se distinguaient du paludisme par l'absence d'action de la quinine et par les constatations négatives que donnait la recherche dans le sang de l'hématozoaire de Laveran; certains cliniciens, en particulier F. Fede, en avaient décrit plusieurs types, et l'un de ceux-ci au moins, le type fébrile, semblait présenter une réalité clinique suffisante pour donner l'impression d'une maladie particulière.

Les recherches récentes entreprises à Naples et à Tunis, en montrant la présence de *leishmania* dans les organes de ces enfants, ont permis de rapprocher ou d'identifier l'infection méditerranéenne avec le Kala Azar indou.

L'aire géographique de la maladie s'étend chaque jour. Pour le médecin d'Europe, le Kala Azar méditerranéen dépasse actuellement en intérêt celui des Indes. Il nous paraît donc

légitime de le prendre comme type de notre description et de notre étude ; c'est lui que nous avons eu l'occasion d'observer et d'étudier en Afrique mineure. Nous dirons quelques mots ensuite sur la maladie indoue.

Il existe sur divers points du littoral méditerranéen et des régions voisines, une infection spéciale qui, dans la Régence, n'a jusqu'à présent été observée que chez les enfants. Elle débute ordinairement au cours de la seconde année ; on peut l'observer avant ; plus rarement, elle frappe des enfants plus âgés. Gabbi en Italie, Tahsim Ibrahim à Tripoli, en ont observé quelques cas (au total quatre sur un total actuel de plus de cent observations) chez l'adolescent ou même l'adulte. Toutes les races européennes ou indigènes paraissent également sensibles ; cependant, en Tunisie, la race italienne est de beaucoup la plus frappée.

Insidieuse à son début où le diagnostic est des plus délicats, elle offre à la période d'état un ensemble de symptômes très caractéristiques. Ce sont : une pâleur extrême, de l'amaigrissement, une hypertrophie considérable de la rate, une augmentation moindre du foie, des œdèmes fugaces et indolores, une température extrêmement irrégulière pouvant présenter dans la même journée plusieurs maxima, une accélération notable du pouls, des troubles digestifs, de la mononucléose. L'hémophilie et les hémorragies (gingivite, purpura) constituent un accident fréquent. On peut noter l'apparition de bulles (pemphigus).

La durée de la maladie est très longue. Sur 25 enfants observés par nous à Tunis ou dans la banlieue, aucun n'a guéri. Un seul paraît en voie d'amélioration très nette ; mais malgré l'amendement considérable de son état général, présentait encore après six mois d'examen des parasites nombreux dans la rate[1]. La résistance du malade à l'infection semble être proportionnée à son âge.

La terminaison dans les cas mortels a été amenée soit par les progrès de l'anémie, soit par un accident aigu relevant de la maladie (accès de suffocation), soit par une infection intercurrente (dans deux cas le noma).

Nul traitement, malgré de multiples essais (composés iodés ; mercure et argent colloïdaux ; composés arsenicaux de toute nature et en particulier atoxyl, arsénophénylglycin, arséno-

1. Au moment où nous corrigeons cet article, cet enfant semble guéri.

deux chapitres différents de la pathologie humaine. Des rapprochements en seront présentés ensuite sur le terrain expérimental.

I

Étude clinique et anatomique des leishmanioses.

Les *leishmania* peuvent occasionner chez l'homme deux infections essentiellement différentes, l'une généralisée, fébrile et grave, l'autre localisée à la peau et bénigne.

A la première, dont nous étudierons dans un même chapitre, sans toutefois entièrement les confondre, les deux types actuellement connus (maladie indoue et maladie méditerranéenne), nous donnerons, outre les noms divers qu'elle a reçus et à défaut d'un terme européen ancien, celui de Kala Azar, sous lequel la désignent les indigènes des Indes anglaises; la seconde conservera son titre non justifié mais universellement admis de bouton d'Orient.

A. — Kala Azar.

I. — *Description clinique.*

Avant que les médecins anglais eussent attiré l'attention sur cette fièvre singulière de l'Indoustan dont Leishman devait découvrir le parasite, on connaissait déjà dans le bassin méditerranéen, principalement en Italie méridionale, des anémies spléniques de l'enfance, de forme clinique mal définie et dont la cause échappait. On savait qu'elles se distinguaient du paludisme par l'absence d'action de la quinine et par les constatations négatives que donnait la recherche dans le sang de l'hématozoaire de Laveran; certains cliniciens, en particulier F. Fede, en avaient décrit plusieurs types, et l'un de ceux-ci au moins, le type fébrile, semblait présenter une réalité clinique suffisante pour donner l'impression d'une maladie particulière.

Les recherches récentes entreprises à Naples et à Tunis, en montrant la présence de *leishmania* dans les organes de ces enfants, ont permis de rapprocher ou d'identifier l'infection méditerranéenne avec le Kala Azar indou.

L'aire géographique de la maladie s'étend chaque jour. Pour le médecin d'Europe, le Kala Azar méditerranéen dépasse actuellement en intérêt celui des Indes. Il nous paraît donc

légitime de le prendre comme type de notre description et de notre étude ; c'est lui que nous avons eu l'occasion d'observer et d'étudier en Afrique mineure. Nous dirons quelques mots ensuite sur la maladie indoue.

Il existe sur divers points du littoral méditerranéen et des régions voisines, une infection spéciale qui, dans la Régence, n'a jusqu'à présent été observée que chez les enfants. Elle débute ordinairement au cours de la seconde année ; on peut l'observer avant ; plus rarement, elle frappe des enfants plus âgés. Gabbi en Italie, Tahsim Ibrahim à Tripoli, en ont observé quelques cas (au total quatre sur un total actuel de plus de cent observations) chez l'adolescent ou même l'adulte. Toutes les races européennes ou indigènes paraissent également sensibles ; cependant, en Tunisie, la race italienne est de beaucoup la plus frappée.

Insidieuse à son début où le diagnostic est des plus délicats, elle offre à la période d'état un ensemble de symptômes très caractéristiques. Ce sont : une pâleur extrême, de l'amaigrissement, une hypertrophie considérable de la rate, une augmentation moindre du foie, des œdèmes fugaces et indolores, une température extrêmement irrégulière pouvant présenter dans la même journée plusieurs maxima, une accélération notable du pouls, des troubles digestifs, de la mononucléose. L'hémophilie et les hémorragies (gingivite, purpura) constituent un accident fréquent. On peut noter l'apparition de bulles (pemphigus).

La durée de la maladie est très longue. Sur 25 enfants observés par nous à Tunis ou dans la banlieue, aucun n'a guéri. Un seul paraît en voie d'amélioration très nette ; mais malgré l'amendement considérable de son état général, présentait encore après six mois d'examen des parasites nombreux dans la rate[1]. La résistance du malade à l'infection semble être proportionnée à son âge.

La terminaison dans les cas mortels a été amenée soit par les progrès de l'anémie, soit par un accident aigu relevant de la maladie (accès de suffocation), soit par une infection intercurrente (dans deux cas le noma).

Nul traitement, malgré de multiples essais (composés iodés ; mercure et argent colloïdaux ; composés arsenicaux de toute nature et en particulier atoxyl, arsénophénylglycin, arséno-

1. Au moment où nous corrigeons cet article, cet enfant semble guéri.

benzol ; émétique d'aniline, etc.), ne nous paraît encore devoir être préconisé.

Le diagnostic, impossible au début, est rendu plus facile par l'apparition des symptômes caractéristiques de la maladie. L'absence d'action de la quinine sur la fièvre permet d'éliminer l'hypothèse de paludisme.

Pour porter d'une façon certaine le diagnostic, il est indispensable de pratiquer sur le malade la recherche du parasite. En l'état actuel de nos connaissances, aucune observation ne peut être considérée comme valable si elle n'est démontrée par l'examen microscopique. Il existe, en effet, dans les pays méditerranéens, des anémies spléniques infantiles de cause inconnue encore et que nous ne savons distinguer de la maladie qui nous occupe que par le seul résultat négatif de la recherche du parasite.

Le sang ne montrant qu'exceptionnellement la présence des *leishmania*, il faut avoir recours à la ponction du foie ou de la rate ou à la trépanation d'un os. Nous donnons la préférence pour notre part à la ponction splénique. Celle-ci est sans danger lorsqu'on a soin de la pratiquer avec une aiguille en acier, fine et neuve.

Sur les frottis de rate, foie ou moelle des os, le parasite du Kala Azar se montre avec les caractères tout à fait spéciaux que nous lui décrirons plus loin.

Tel est le tableau clinique de cette infection chez l'enfant. Nous lui avons donné en 1908 le nom de Kala Azar infantile. Cette désignation, seulement provisoire, avait pour but principal d'attirer l'attention sur une maladie qui ne semblait sévir que sur les enfants, surtout sur ceux en bas âge. La découverte de quelques cas chez l'adolescent ou l'adulte, ôte à ce terme sa valeur. Le Kala Azar tel que nous l'observons dans le bassin méditerranéen n'en reste pas moins, sauf exceptions rarissimes, une maladie de l'enfance.

Dans les Indes anglaises, il semble qu'elle soit plus commune aussi chez les jeunes sujets ; mais son observation à un âge plus avancé n'est pas rare. Au point de vue clinique, si nous en jugeons par les descriptions qui en ont été données, l'analogie avec la maladie observée sur le littoral méditerranéen serait complète. Peut-être note-t-on plus souvent comme complication le noma, que nous n'avons observé que deux fois. Il ne faut pas attacher d'importance à la signification du mot Kala Azar (littéralement fièvre noire), la pâleur étant un symptôme difficile à apprécier sur la peau bronzée des Indous.

II. *Anatomie pathologique. Etude du parasite dans les lésions. Diagnostic microscopique.*

Chez l'enfant qui a succombé à la maladie, comme chez les malades des Indes, les seules lésions caractéristiques à l'autopsie sont l'hypertrophie énorme de la rate, qui conserve généralement son aspect, sa couleur et sa consistance normales, celle du foie qui est moindre, et la coloration rouge de la moelle des os.

Les parasites se rencontrent en quantité énorme sur les frottis de la rate, du foie et de la moelle des os, plus rarement sur ceux des autres organes. Ils sont tantôt libres, tantôt englobés dans de grandes cellules mononucléaires, lesquelles peuvent en contenir un nombre considérable (jusqu'à 200) ou dans leurs débris (gangues). Ces mononucléaires appartiennent en majorité à l'endothélium des vaisseaux. Cette localisation a été constatée et bien décrite pour la première fois par Christophers.

Dans les lésions, les corps de Leishman ou *leishmania* se présentent sous forme d'éléments arrondis ou plus souvent ovalaires, pouvant mesurer dans ce dernier cas de 3 à 4 μ de longueur sur 2 à 2 μ 8 de large. Examinés sans coloration dans le sang splénique qu'on vient de retirer par ponction de la rate, ils se montrent dénués de toute mobilité. La méthode de Giemsa permet de bien les reconnaître et d'en faire facilement, même sans habitude, le diagnostic. On distingue en effet nettement après usage de ce colorant leur structure caractéristique : membrane d'enveloppe mince et transparente, bien visible sur les individus isolés, protoplasma homogène et clair, teinté légèrement en bleu, et dans ce protoplasma deux corps chromatiques : noyau et centrosome ou blépharoplaste.

Le noyau, ovale ou arrondi, occupe généralement une situation médiane par rapport au grand axe et voisine de l'un des grands bords de l'élément. Il mesure dans sa forme ovalaire 1 μ 5 à 2 μ 5 sur 1 à 1 μ 5.

Le centrosome, disposé ordinairement en face de lui, offre une coloration d'intensité toujours plus grande ; la solution de Giemsa le teinte en rouge grenat, alors que le noyau reste violet ; il affecte la forme d'un point, ou plus souvent d'un petit bâtonnet perpendiculaire ou oblique par rapport au grand axe du protozoaire. L'épaisseur de cet élément ne dépasse pas 0 μ 5, sa longueur (variable) pouvant atteindre le triple.

Jamais les *leishmania* ne présentent de flagelles dans l'organisme. Novy a fait remarquer que l'organe duquel le flagelle tire son origine, ou rhizoplaste, peut être distingué sur les préparations bien colorées sous forme d'un faisceau traversant le protoplasma et allant du centrosome à l'extrémité la plus voisine du parasite.

A ces caractères, absolument identiques dans le Kala Azar

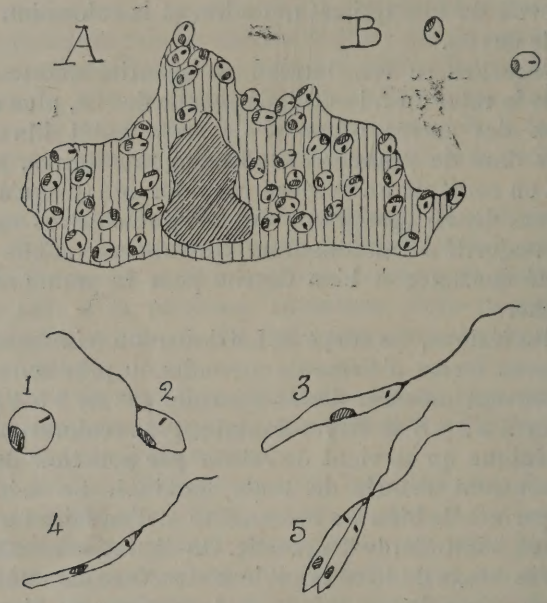

Figure demi-schématique représentant la morphologie des *leishmania*.

A, dans les lésions (frottis de la rate dans le Kala Azar ou des éléments cutanés dans le bouton d'Orient). On voit les parasites isolés ou contenus en nombre considérable dans un grand mononucléaire.

B, dans les cultures : 1, forme primitive; 2, 3, 4, formes adultes; 5, forme de division.

méditerranéen et dans l'indou, il est facile de reconnaître les *leishmania*. C'est ainsi qu'elles se présentent dans le sang retiré par ponction de la rate ou du foie ou par trépanation des os pour le diagnostic.

Elles ont le même caractère dans le sang périphérique ; mais ne s'y rencontrent qu'exceptionnellement (Christophers cependant, aux Indes, est d'opinion contraire) et dans le liquide des

vésicatoires où on peut également et avec la même incertitude les rechercher.

Le parasite du Kala Azar indou a reçu de MM. Laveran et Mesnil, qui en ont donné les premiers une description précise, le nom de *Leishmania Donovani*, qui rappelle ceux des deux premiers savants auxquels nous devons sa connaissance.

J'ai proposé à titre provisoire le nom de *Leishmania infantum*, pour désigner les corps de Leishman ou Kala Azar infantile ou méditerranéen.

III. *Distribution géographique du Kala Azar. Historique des découvertes parasitologiques. Rapports du Kala Azar indou et du Kala Azar méditerranéen.*

La découverte de Leishman, rapidement confirmée par Donovan, Christophers et autres médecins anglais des Indes, n'a pas eu seulement pour résultat de déterminer la cause des fièvres particulières connues en Indoustan sous le nom de Kala Azar, fièvre dum-dum, splénomégalie tropicale, elle a permis en outre, par la recherche du parasite, de déceler l'existence de la même infection dans des pays où elle était jusque-là insoupçonnée.

C'est ainsi que nous avons appris successivement l'existence du Kala Azar dans les diverses régions de l'Indoustan, à Ceylan, en Birmanie, dans la Chine méridionale, en Egypte, au Soudan Egyptien et peut-être aux Philippines et en Arabie. Un cas fut relevé aussi en Crète, mais le malade venait de Chine. Ainsi se trouva et se trouve de plus en plus exactement constitué ce que nous pouvons appeler le foyer asiatique du Kala Azar.

L'Europe et le bassin méditerranéen occidental semblaient indemnes, lorsqu'un premier cas fut reconnu à la Goulette (1905). Quelques mois plus tard, à Naples, G. Pianese, d'examens cependant imparfaits, concluait avec un esprit de divination des plus heureux, au rôle des *leishmania* dans les anémies spléniques infantiles. Il y eut un temps d'arrêt, puis, à partir de 1907, les cas se multiplièrent dans la Régence d'abord, où j'entrepris avec la collaboration de mes confrères du corps médical tunisien l'étude systématique de la maladie, puis dans les pays voisins.

Aujourd'hui, en dehors de la Tunisie où vingt-cinq observations en ont été recueillies déjà, l'existence du Kala Azar est démontrée : dans l'Italie méridionale (Pianese, Gabbi), en

Sicile (Gabbi, Rocco, Jemma, Feletti, etc.), à Rome (Marchiafava, Valagussa), à Malte (Critien), en Tripolitaine (Tahsim Ibrahim), à Lisbonne (Alvarez, Kopke). Des renseignements inédits me permettent d'ajouter à cette liste Moscou (Marzinowski), et les îles de l'Archipel (Gabbi). Cette dernière constatation donne raison à F. Mesnil, qui considérait depuis longtemps le *Ponos* de Grèce comme identique au Kala Azar infantile.

Au point de vue géographique, les deux foyers méditerranéen et indou se touchent ; nous avons vu que le seul caractère clinique qui séparait les deux infections, l'âge des malades, n'avait point de valeur absolue. Il semblerait donc que l'heure fût venue de reconnaître l'unité du Kala Azar. Nous verrons au chapitre de l'étude expérimentale que cette identité, pour probable qu'elle doive être tenue, n'est pas encore démontrée.

B. — Bouton d'Orient

Au contraire du Kala Azar, le bouton d'Orient est de connaissance ancienne. Ses caractères spéciaux, sa localisation à certaines contrées, son apparition saisonnière, la longue durée des accidents ont frappé de tout temps les indigènes. La première description en fut donnée à Alep par Russel, en 1756. Puis chaque médecin européen qui se trouva en présence du mal le signala sous un nom particulier. D'où les expressions clou de Biskra, de Gafsa, du Nil, bouton d'Alep, du Nil, du Yemen, de Dehli, qui indiquent sa distribution géographique. Le terme général bouton d'Orient fut créé par Willemin.

Le bouton d'Orient se rencontre sur le globe dans une zone assez exactement comprise pour l'ancien continent entre le 25e et le 50e parallèles nord. En Europe, son existence est de connaissance récente ; il ne semble point y dépasser la région caucasique et l'Italie méridionale. On en a observé quelques cas au Brésil et en Nouvelle-Calédonie.

I. — *Description clinique.*

Partout la maladie est semblable à elle-même. Dans l'Afrique du nord où nous l'étudions, elle se rencontre seulement à la limite de la région méditerranéenne (Afrique mineure) et du Sahara, sorte d'océan de sable qui sépare celle-ci de l'Afrique proprement dite. Elle y est à peu près localisée aux premières oasis (oasis montagneuses). Ces données sont de

nature sans doute à éclairer l'étiologie encore inconnue de l'infection. Dans ces régions, la maladie a une époque d'apparition toujours la même (fin du mois d'août au milieu de décembre) ; les indigènes disent qu'elle vient avec les dattes. La durée de l'incubation est encore inconnue; expérimentalement nous l'avons vue se réduire à seize jours chez le singe et atteindre sept mois dans un cas humain (inoculation de cultures).

L'élément initial est un tubercule (granulome) siégeant de préférence aux parties dites découvertes (tout le corps peut l'être en été pendant le sommeil). La lésion, de couleur rouge sombre et nettement indurée, ne tarde pas à grossir et généralement alors s'excorie superficiellement ; il en suinte un liquide clair qui se concrète sous forme de squames. L'évolution de l'élément peut s'arrêter à ce stade, mais généralement ulcération et lésion s'agrandissent et il en résulte une sorte de gâteau rougeâtre, entouré d'une auréole érythémateuse et œdématiée, et creusé en son centre d'une plaie suppurante. L'élément peut atteindre des dimensions très grandes, celles de la paume de la main par exemple ; dans les cas typiques, des boutons satellites se montrent autour de lui, constituant une éruption secondaire des plus caractéristiques. Il peut exister un seul élément ou groupe de boutons, ou plusieurs, même un nombre considérable (10, 20 et davantage). La durée de la maladie est des plus variables, deux mois au moins, un an parfois et plus; en moyenne quatre à cinq mois. Sauf aux tout premiers stades, les éléments laissent à leur suite des cicatrices irrégulières déprimées et pigmentées persistantes.

II. *Anatomie pathologique.*
Etude du parasite dans les lésions. Diagnostic microscopique.

Un bouton d'Orient non infecté secondairement se montre au microscope sous l'aspect d'un granulome dont les éléments caractéristiques sont de grandes cellules mononucléaires, qui tirent leur origine principale ou unique des cellules de l'endothélium des vaisseaux. Ces cellules contiennent en nombre variable et souvent considérable les parasites.

Pour pratiquer le diagnostic microscopique du bouton d'Orient, il suffit, si l'élément n'est pas ulcéré, de le ponctionner avec la pointe d'un vaccinostyle, d'étendre sur lame le produit recueilli et de colorer par la solution de Giemsa. On reconnaît très facilement et de suite la présence des *leishmania* aux mêmes caractères que nous leur avons décrits dans le chapitre

du Kala Azar. *Leishmania tropica* (Wright), agent du bouton d'Orient est en effet absolument identique, sauf des dimensions à peine plus grandes à *Leishmania Donovani*.

De même que sur un frottis de sang splénique de Kala Azar, les parasites se présentent isolés, intracellulaires ou agglomérés en nombre variable dans les débris du protoplasma des cellules hôtes déchirées par le frottement.

Le diagnostic est infiniment plus malaisé lorsqu'il s'agit de boutons anciens, largement ulcérés et infectés secondairement par les bactéries. Dans ce cas, il faut avoir soin de pratiquer les prélèvements à la périphérie de l'élément sur les parties qui ont échappé à la suppuration; encore est-il souvent besoin de répéter les examens avant de rencontrer les parasites.

III. — *Traitement.*

Le meilleur traitement du bouton d'Orient a été imaginé par M. Benoît (de Gafsa). Il consiste à décaper l'élément et à recouvrir sa surface de permanganate de potasse en poudre. Le caustique détruit tissu et parasites; l'ulcération banale qui résulte de son action se cicatrise comme une plaie ordinaire.

II

Étude expérimentale des leishmania.

Le premier progrès dans l'étude expérimentale des leishmanioses a été réalisé par Rogers (1904). Ce savant a obtenu le développement en milieu artificiel de la leishmania du Kala Azar indou. Ses essais ont été pratiqués en additionnant d'eau citratée le sang obtenu par ponction splénique. Dans ce milieu, à 22 à 27 degrés, *Leishmania Donovani* montre, au bout de quelques jours, des formes mobiles et flagellées et revêt ainsi ses caractères d'infusoire. Malheureusement, les cultures n'en sont pas repiquables.

En dehors de cette constatation capitale, l'étude expérimentale des leishmanioses a été réalisée entièrement à l'Institut Pasteur de Tunis.

Nous allons exposer rapidement les principaux résultats que nous avons obtenus.

I. — *Culture des leishmania.*
Morphologie des leishmania en culture.

Nous avons réalisé successivement les cultures indéfiniment repiquables de la *leishmania* du Kala Azar infantile (1907), de celle de la leishmaniose spontanée du chien que nous pensons lui être identique (1908) et de celle du bouton d'Orient (1908). Toutes trois se développent de la même façon sur les mêmes milieux et s'y présentent avec des caractères morphologiques identiques. Dans ces conditions, une seule description sera suffisante pour les trois.

Le milieu utilisé d'abord par nous fut celui sur lequel Novy et Mac Neal avaient obtenu la culture de plusieurs trypanosomes non pathogènes (eau de condensation de tubes d'agar ordinaire additionné d'un tiers de sang de lapin). Nous avons fait usage ensuite d'un milieu infiniment plus simple (milieu N N N). Ce milieu a la formule suivante :

Gélose	14 grammes.
Sel marin	6 —
Eau	900 cent. cubes.

On répartit en tubes à essais qu'on stérilise sans qu'il soit nécessaire de les neutraliser ou alcaliniser.

Ces tubes, liquéfiés à 52 degrés, sont additionnés ensuite d'un tiers de leur volume de sang de lapin prélevé par ponction aseptique du cœur. On les incline pendant une douzaine d'heures, puis on les porte un jour à l'étuve à 37 degrés. Ils conservent leurs qualités nutritives pendant un mois environ à condition d'être maintenus à une température moyenne peu élevée (température de la chambre).

La culture se fait dans l'eau de condensation des tubes, rarement à la surface de l'agar. La température optima est 22 degrés (à 35 degrés le développement est nul).

Les formes de division paraissent dès le 4e ou le 5e jour; au 10e, la culture offre son abondance maxima; la vitalité ne dépasse guère un mois; les repiquages, pour réussir facilement, doivent être pratiqués tous les 10 à 15 jours. Ils sont indéfiniment positifs.

L'aspect des *leishmania* en culture est celui d'infusoires flagellés; elles en présentent les éléments caractéristiques : protoplasma, membrane d'enveloppe, noyau, centrosome, rhizoplaste et flagelle. Le corps du parasite est plus ou moins

allongé; à côté de formes en poire et trapues, on en voit de longues et aussi d'effilées et de très minces. Les dimensions, suivant ces formes, varient de 8 à 24 μ de longueur sur 4 à 15 μ de largeur. Le flagelle offre une longueur égale ou légèrement plus considérable que celle du corps. Les caractères des deux corps chromatiques, noyau et centrosome sont les mêmes en culture que dans les tissus. Ces deux éléments sont toujours disposés de la même manière, le centrosome du côté du flagelle, le noyau vers l'extrémité opposée; mais, dans ce rapport constant, leur siège précis est des plus variables.

Les formes de multiplication sont très nombreuses dans les cultures; la division longitudinale en est le seul mode; elle peut se produire à tous les stades de développement du parasite. Elle commence tantôt par le noyau, tantôt par le centrosome ou le flagelle; il ne semble y avoir aucune règle à cet égard.

Dès le 7e ou le 8e jour de la culture, paraissent des formes en rosace; elles deviennent de plus en plus importantes à mesure que la culture vieillit. Dans ces rosaces, les parasites sont agglomérés, leur extrémité antérieure (c'est-à-dire le flagelle) dirigée vers le centre de l'amas.

A l'exception des parasites qui siègent au centre des rosaces ou des formes dégénérées qu'on trouve dans toute culture qui vieillit, les formes que nous venons de décrire sont mobiles. Leur déplacement se fait le flagelle en avant.

Le cil est animé d'un mouvement ondulatoire rapide qui lui donne, lorsqu'il s'agite, la forme d'une spire. Sur aucun parasite, on ne voit trace de membrane ondulante.

Nulle distinction d'ordre morphologique ne peut être donnée dans les cultures des *leishmania* du Kala Azar ou du bouton d'Orient.

II. — *Inoculations.*

Nous ne connaissons actuellement d'êtres sensibles aux leishmanioses spontanées ou expérimentales que l'*homme*, le *singe* et le *chien*. Dans le péritoine des cobayes, rats et souris inoculés avec le virus du Kala Azar infantile, Laveran et Pettit ont obtenu une culture momentanée des *leishmania*, mais sans infection générale.

Nous allons passer en revue successivement l'étude des infections expérimentales occasionnées par le virus du Kala Azar et du bouton d'Orient et les cultures de leurs agents pathogènes.

A. — *Reproduction expérimentale du Kala Azar chez le singe et le chien.* — Ces expériences ont été réalisées par nous avec le virus du Kala Azar infantile de Tunisie. L'étude expérimentale du Kala Azar indou n'est pas même ébauchée.

Le *singe* (*Macacus sinicus*, *M. cynomolgus* et *M. rhesus*) peut être facilement infecté par l'inoculation intrapéritonéale du virus humain ou du virus de passage par singe ou par chien (émulsion de rate et de moelle osseuse). Le mode d'inoculation le plus sévère est l'injection dans le foie. L'inoculation sous-cutanée ne donne qu'une lésion locale banale, non durable.

La maladie est chronique, insidieuse. Elle s'accompagne généralement d'accès fébriles irréguliers, d'amaigrissement et d'hypertrophie de la rate (l'organe devient facilement appréciable à la palpation). Tantôt les symptômes s'aggravent et l'animal en deux à trois mois succombe aux progrès de la cachexie ; tantôt et le plus souvent après une période de dépérissement et de fievre, l'état général devient meilleur et l'animal se rétablit progressivement. Dans ce cas, l'infection ne guérit pas cependant très vite ; les ponctions du foie permettent de déceler longtemps la présence des parasites et si l'on sacrifie des animaux en apparence rétablis dans les premiers mois de leur guérison, on trouve généralement encore des *leishmania* nombreuses dans les organes où ces protozoaires se localisent de préférence (moelle osseuse, rate, foie).

Les lésions, les localisations des parasites, leurs caractères dans les lésions sont les mêmes chez le singe que chez l'enfant.

Le *chien* est l'animal réactif. Il peut être infecté facilement de a même façon que le singe. Chez lui, la maladie expérimentale est généralement, en apparence au moins et pendant longtemps, discrète. Elle dure un temps variable dont le maximum atteint quelquefois deux ans. Elle ne s'accompagne pour ainsi dire d'aucun symptôme, sauf dans les cas graves d'amaigrissement, de chute des poils et de fièvre pendant les dernières semaines. Elle tend à la guérison dans la plupart des cas ; mais celle-ci est longtemps apparente et non réelle.

Sur un lot de chiens inoculés avec un même virus, de la même façon et à même dose, certains prennent une infection à marche assez rapide et y succombent, d'autres une infection lente et chronique tendant après un à deux ans à la guérison spontanée, d'autres enfin ne semblent point s'en ressentir. Tous cependant, quoique à des degrés différents, s'infectent (le résultat des ponctions du foie le démontre et si celles-ci

demeurent négatives, en sacrifiant les chiens qui paraissent avoir entièrement résisté, on s'aperçoit de leur infection).

A l'autopsie, lorsque les animaux ont succombé aux progrès de la maladie, on note un amaigrissement considérable, une hypertrophie plus ou moins nette de la rate (cet organe chez le chien n'est jamais appréciable à la palpation pendant la vie) dont la consistance peut être diminuée, une coloration rouge constante de la moelle des os.

Les passages de chien à chien, de singe à singe ou d'une espèce à l'autre sont facilement réalisables à condition de choisir des cas d'infection manifeste. Depuis décembre 1907, nous entretenons ainsi la maladie à l'Institut Pasteur de Tunis sur nos animaux d'expériences (chiens principalement).

L'inoculation des cultures, inoffensive à doses faibles (Nicolle) permet l'infection du chien lorsqu'on emploie des doses massives et répétées (Novy).

Patton et Christophers, opérant avec le virus du Kala Azar indou, n'ont pu réaliser l'infection des chiens de l'Inde. En Italie, au contraire, R. Jemma, Gabbi ont reproduit facilement la maladie chez le chien.

B. — *Reproduction expérimentale du bouton d'Orient chez l'homme, le singe, le chien.* — Le bouton d'Orient peut être reproduit chez l'homme, le singe et le chien par l'inoculation du virus ou des cultures et l'on peut réaliser de singe à singe et de chien à chien des passages, au moins en nombre limité (3 à 4 dans nos expériences). Les cultures sont virulentes pendant quelques générations tout au moins; nous avons obtenu deux résultats positifs sur l'homme avec un quatrième et un chez le chien avec un second repiquage.

Quelles que soient leurs origines, ces produits, virus ou cultures, déterminent la production de lésions identiques sur les trois espèces ou groupes d'êtres sensibles. Après une incubation variable suivant les cas (seize jours à sept mois), généralement longue et toujours silencieuse, se montrent au point d'inoculation des éléments papulotuberculeux durs, parfois sensibles, intéressant la peau, qui présente à leur niveau une coloration d'un rouge violacé. L'évolution de ces éléments est variable, Tantôt ils se résorbent après s'être accrus pendant quelques semaines sans avoir montré autre chose qu'un peu de desquamation à leur surface; chez le chien, malgré une durée souvent longue, le bouton expérimental ne dépasse le stade de tubercule et ne s'ulcère point ; tantôt, chez le singe ou l'homme.

soit spontanément soit du fait d'un frottement ou dn grattage, le sommet du bouton s'excorie et il en suinte un liquide teinté de jaune très clair; ce liquide, riche en *leishmania*, se concrète sous forme de croûtes jaunâtres au-dessous desquelles le derme paraît ulcéré. L'aspect est exactement celui du bouton d'Orient naturel de l'homme parvenu à la période d'état. Souvent alors, l'élément s'entoure d'une zone œdémateuse et rouge sur laquelle nous avons vu dans quelques cas se développer une éruption secondaire de petits tubercules. Puis, après une période d'état parfois très longue, mais toujours plus courte que chez l'homme, la lésion régresse et la guérison se fait rapidement. Nous avons noté dans deux cas une récidive sur place. Dans l'observation la plus longue, la durée totale du bouton expérimental n'a pas dépassé quatre-vingt-dix jours.

Les lésions, les localisations du parasite et sa morphologie en cultures sont identiques à ce que l'on observe sur le bouton d'Orient naturel de l'homme.

Pour obtenir des résultats positifs constants avec le virus expérimental, il est nécessaire de le prélever sur des boutons très jeunes. Il en est de même pour les expériences à pratiquer en partant des lésions naturelles de l'homme.

Le virus du bouton d'Orient est inactif pour la chèvre, le chat, le mouton, le rat blanc, le cheval et l'âne. Les cultures de *Leishmania tropica* inoculées même à doses fortes et répétées dans la cavité péritonéale se sont montrées dépourvues de virulence pour tous les animaux y compris le singe (60 cultures) et le chien (100). Chez les animaux sensibles, il est donc nécessaire pour obtenir un résultat positif de pratiquer l'inoculation au bon endroit, c'est-à-dire dans l'épaisseur ou au voisinage de la peau.

III. Expériences relatives a l'immunité.

Bien que ce chapitre ne soit qu'ébauché, nous avons déjà obtenu un certain nombre de résultats qu'il nous paraît intéressant de citer.

A. — *Immunité contre le Kala Azar conférée par une première atteinte expérimentale de la maladie.* — Chez un chien guéri de Kala Azar expérimental depuis quelques mois, nous avons noté une immunité complète vis-à-vis d'une seconde inoculation. Chez un autre, non guéri ou guéri depuis un temps trop court, l'inoculation d'épreuve a déterminé une infection suraiguë

ayant amené la mort de l'animal dans le délai le plus court que nous ayons jamais observé dans nos expériences (trente-neuf jours).

B. — *Immunité contre le bouton d'Orient conférée par une première atteinte expérimentale de la maladie.*

Nous avons noté en ce qui concerne la leishmaniose cutanée des faits analogues. Une première atteinte de bouton d'Orient donne l'immunité vis-à-vis de l'inoculation virulente d'épreuve à condition que les lésions soient totalement guéries et depuis un temps suffisant. Si la seconde inoculation est pratiquée plus tôt, à plus forte raison pendant l'évolution même du premier bouton ou bien au moment où celui-ci paraît, il y a au contraire *sensibilisation* et celle-ci se traduit par un raccourcissement de la période d'incubation (dans un cas huit jours).

Le virus d'un chien atteint de bouton expérimental peut être réinoculé avec succès à ce même chien pendant l'évolution de la lésion à laquelle a été emprunté le virus.

Une inoculation préalable de culture dans la cavité péritonéale même à dose élevée (100 cultures) ne confère au chien aucune immunité vis-à-vis de l'introduction ultérieure du virus actif au bon endroit c'est-à-dire dans la peau.

C. — *Immunité croisée des deux leishmanioses.* — Une première atteinte guérie de Kala Azar vaccine le chien contre l'inoculation du virus du bouton d'Orient ; l'immunité existe déjà chez cet animal vis-à-vis du même virus en pleine période d'infection du Kala Azar.

Une première atteinte de bouton d'Orient confère au singe un certain degré de résistance, mais non une immunité complète contre le Kala Azar.

III

Données d'ordre étiologique. La leishmaniose naturelle du chien.

La sensibilité du chien au virus humain et du chien seul parmi les animaux expérimentés (le singe excepté) nous a conduit à penser que le Kala Azar pouvait avoir une origine canine. La persistance d'une affection aussi rare en Tunisie s'explique mal si l'on n'admet point l'existence auprès de l'enfant d'un animal plus fréquemment atteint et jouant vis-à-vis de lui le

rôle de réservoir de virus. Il nous avait semblé en outre que les premiers de nos malades avaient été en contact avec des chiens mal portants.

Aussi, dès le lendemain de la constatation de l'infection de notre premier chien d'expérience, avons-nous commencé une enquête afin de découvrir sur les chiens de la fourrière du Tunis l'existence d'une leishmaniose naturelle. Les faits n'ont pas tardé à prouver le bien fondé de notre hypothèse.

Sur 222 chiens de Tunis examinés pendant les mois de mars, avril et mai 1908, nous en avons rencontré quatre qui présentaient à l'autopsie les lésions ordinaires du Kala Azar avec présence et localisation dans les organes d'élection de *leishmania*. Une culture pratiquée avec la pulpe splénique d'un de ces chiens donna un résultat positif. L'étude de l'infection ne fut pas alors poussée plus avant ; nous l'avons reprise aujourd'hui. L'existence d'une leishmaniose spontanée du chien a été constatée ensuite à Alger (Sergent), Malte (Critien) en Italie méridionale et en Sicile et même à Rome (Gabbi, Basile), enfin à Lisbonne (Alvarez) ; dans tous les pays méditerranéens en un mot où la maladie a été rencontrée déjà chez l'enfant. Partout, elle se présente avec les mêmes caractères que l'infection expérimentale de cet animal.

Les preuves définitives de l'identité des leishmanioses infantile et canine n'ont pas été encore apportées ; néanmoins l'existence des deux infections dans les mêmes contrées et la sensibilité du chien au virus humain, alors que tous les autres animaux expérimentés (sauf le singe si voisin de l'homme) y sont réfractaires, ne permettent guère le doute.

Il n'en est point de même jusqu'à présent du moins, du Kala Azar des Indes. D'après Patton et Christophers, le chien ne serait pas sensible au virus indou et ni Christophers ni Donovan sur plus de deux mille examens de chiens de Madras n'ont rencontré un seul cas de leishmaniose naturelle. Ces résultats, contradictoires des nôtres et de ceux qui, opérant comme nous dans le bassin méditerranéen, ont confirmé nos constatations, semblent montrer que le Kala Azar des Indes et celui de la Méditerranée diffèrent. Leur identité en tout cas ne pourra être affirmée que le jour où la maladie aura pu être reproduite chez le chien avec le virus indou.

Nous ignorons encore dans l'hypothèse si séduisante de l'origine canine de la leishmaniose méditerranéenne comment se fait le passage de l'enfant au chien. Des expériences récentes de Basile paraissent démontrer le rôle de la puce (*Pulex serra-*

ticeps); elles ont besoin cependant d'être confirmées. Aux Indes anglaises, Patton a incriminé une punaise (*Cimex macrocephalus*); son hypothèse ne repose que sur des constatations discutables et ses collègues anglais même n'en sont point convaincus.

L'étiologie du bouton d'Orient présente actuellement une obscurité encore plus grande. La localisation de la maladie à une bande de territoire assez limitée semble indiquer que l'un des facteurs nécessite des conditions de température étroites. Il s'agit probablement d'un invertébré piqueur ; et de fait, dans beaucoup d'observations, on note comme point de départ de la lésion une piqûre de moustique. Il faut reconnaître que l'élément initial du bouton d'Orient ressemble à s'y méprendre à cet accident banal. La sensibilité du chien, démontrée par nous, est une indication de laquelle il faudra sans doute tenir compte.

Le problème étiologique est rendu particulièrement difficile par l'incubation si variable et souvent si longue (sept mois) du bouton d'Orient. Une étude systématique des invertébrés piqueurs dans les régions à boutons s'impose; et il se peut qu'il existe en dehors de l'homme un autre être qui serve de réservoir de virus.

Quoi qu'il en soit de ces obscurités, le chapitre des leishmanioses, encore inconnu en pathologie, il y a six ans, est riche déjà d'enseignements et de faits.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 8621.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, A PARIS (6e)

Traité d'Hygiène, par A. PROUST, professeur d'hygiène à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine. *Troisième édition*, revue et considérablement augmentée, avec la collaboration de A. NETTER, professeur agrégé, et H. BOURGES, chef du Laboratoire d'hygiène à la Faculté de médecine. 1 vol. in-8°, de 1250 pages avec 204 figures et cartes dans le texte. . . . . 25 fr.

Bibliothèque d'Hygiène thérapeutique, fondée par le Professeur PROUST : *L'Hygiène du Goutteux* (2e édition), — *l'Hygiène de l'Obèse* (2e édition), — *l'Hygiène des Asthmatiques*, — *Hygiène et Thérapeutique thermales*, — *les Cures thermales*, — *l'Hygiène du Neurasthénique* (3e édition), — *l'Hygiène des Albuminuriques*, — *l'Hygiène du Tuberculeux* (2e édition), — *l'Hygiène et Thérapeutique des maladies de la Bouche* (2e édition), — *l'Hygiène des Diabétiques*, — *l'Hygiène des maladies du Cœur*, — *l'Hygiène des Dyspeptiques* (2e édition), — *l'Hygiène thérapeutique des maladies des Fosses nasales*, — *Hygiène des maladies de la Femme*, — *Hygiène du Syphilitique* (2e édition). — Prix de chaque volume, in-16, cartonné toile, tranches rouges . . . . . 4 fr.

Ce qu'il faut savoir d'Hygiène, par R. WURTZ, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, médecin des Hôpitaux, et H. BOURGES, ancien chef du Laboratoire d'hygiène de la Faculté de médecine de Paris. 1 vol. petit in-8°, de VI-333 pages, avec figures dans le texte. . 4 fr.

Les différentes formes cliniques et sociales de la Tuberculose pulmonaire. *Pronostic. Diagnostic, Traitement*, par G. DARREMBERG, correspondant de l'Académie de médecine. 1 vol. in-8° de 400 pages, broché. 6 fr.

Les Maladies populaires. *Maladies vénériennes, Alcoolisme, Tuberculose*, par L. RÉNON, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Pitié, membre de la Société de Biologie. *Deuxième édition revue et augmentée.* 1 vol. in-8°, de VIII-510 pages. 5 fr.

Diagnostic et Traitement des Maladies de l'Estomac, par le Dr Gaston LYON, ancien chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris. 1 vol. in-8° de 724 pages, avec figures. Cartonné toile. . 12 fr.

Traité élémentaire de Clinique thérapeutique, par le Dr Gaston LYON, ancien chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris. *Septième édition revue et augmentée.* 1 vol. grand in-8°, de 1732 pages, relié toile. . . . . 25 fr.

L'Alimentation et les Régimes chez l'homme sain et chez les malades, par Armand GAUTIER, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, professeur à la Faculté de médecine de Paris. *Troisième édition revue et augmentée.* 1 vol. in-8°, avec figures, broché. . . . . 12 fr.

Les Affections du Système digestif en Neuropathologie, leçons faites à la Faculté de médecine de Genève, par le Dr H. ZBINDEN, privat-docent de neuropathologie à l'Université, préface du Dr J. AUCLAIR, médecin des hôpitaux de Paris. 1 vol. in-8°, de XVI-230 pages, broché. . . . . 3 fr.

Commentaire administratif et technique de la loi du 15 février 1902 relative à la Protection de la Santé publique, par MM. le Dr A.-J. MARTIN, inspecteur général de l'assainissement de la Ville de Paris, et Albert BLUZET, rédacteur principal au Bureau de l'Hygiène au Ministère de l'Intérieur. 1 fort volume in-8° de 472 pages, avec une *table alphabétique*. Broché. 7 fr. 50; cartonné toile. . . . . 8 fr. 50

Traité de l'Alcoolisme, par les docteurs H. TRIBOULET, médecin des Hôpitaux, Félix MATHIEU, médecin de l'Assistance à domicile, et Roger MIGNOT, ancien chef de clinique à la Faculté, médecin des Asiles publics d'aliénés. Préface de M. le Professeur JOFFROY. 1 vol. grand in-8° de 480 pages. 6 fr.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, A PARIS (6e)

Les Aliments usuels. *Composition, Préparation*, par A. MARTINET. *Deuxième édition, entièrement revue.* 1 volume in-8°, de la *Bibliothèque de thérapeutique clinique à l'usage des médecins praticiens*, de VIII-352 pages, avec figures . . . . . 4 fr.

Les Régimes usuels, par les docteurs P. LE GENDRE, médecin de l'hôpital Laribosière, et A. MARTINET, ancien interne des hôpitaux de Paris. 1 vol. in-8° de la *Bibliothèque de thérapeutique clinique à l'usage des médecins praticiens*, de IV-434 pages, broché. . . . . 5 fr.

Les Médicaments usuels, par le Dr A. MARTINET, ancien interne des hôpitaux de Paris. *Troisième édition revue.* Conforme à la nouvelle édition du Codex (1908). 1 vol. in-8°, de la *Bibliothèque de thérapeutique clinique à l'usage des médecins praticiens*, de XVI-516 pages, broché. 4 fr.

Clinique Hydrologique, par les docteurs F. BARADUC, de Châtel-Guyon, FÉLIX BERNARD, de Plombières, M. E. BINET, de Vichy, J. COTTET, d'Evian, L. FURET, de Brides, A. PIATOT, de Bourbon-Lancy, G. SERSIRON, de La Bourboule, A. SIMON, d'Uriage, et E. TARDIF, du Mont-Dore. 1 vol. in-8° de la *Bibliothèque de thérapeutique clinique à l'usage des médecins praticiens*, de X-636 pages . . . . . 7 fr.

Les Agents physiques usuels (*Climatothérapie, — Hydrothérapie, — Crénothérapie, — Thermothérapie, — Méthode de Bier, — Kinésithérapie, — Electrothérapie, — Radiumthérapie*), par les docteurs A. MARTINET, A. MOUGEOT, P. DESFOSSES, L. DUREY, Ch. DUCROCQUET, L. DELHERM et H. DOMINICI. 1 vol. in-8° de XVI-633 pages, de la *Bibliothèque de thérapeutique clinique à l'usage des médecins praticiens*, avec 170 figures et 3 planches hors texte. . . . . 8 fr.

Précis de Médecine légale, par A. LACASSAGNE, professeur de médecine légale à l'Université de Lyon. *Deuxième édition entièrement revue.* 1 vol. petit in-8°, de la *Collection des Précis médicaux*, de XXIV-866 pages, avec 112 figures en noir et en couleurs et 2 planches hors texte en couleurs, cartonné toile anglaise souple. . . . . 10 fr.

Guide pratique du médecin dans les Accidents du travail. *Leurs suites médicales et judiciaires*, par Em. FORGUE, professeur à la Faculté de Montpellier, correspondant de l'Académie de médecine, et E. JEANBRAU, professeur agrégé à la Faculté de Montpellier. *Deuxième édition.* 1 vol. in 8°, de XX-576 pages. . . . . 8 fr.

Recherches sur l'épuration biologique et chimique des eaux d'égout *effectuées à l'Institut Pasteur de Lille et à la Station expérimentale de La Madeleine*, par le Dr A. CALMETTE, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, avec la collaboration de MM. E. ROLANTS, E. BOULLANGER, L. MASSOL, chefs de laboratoire, F. CONSTANT, préparateur, à l'Institut Pasteur de Lille, et de M. le professeur A. BUISINE, de la Faculté des Sciences de Lille.

Vient de paraître : TOME V. 1 volume grand in-8° de II-172 pages, avec figures et graphiques dans le texte et 4 planches hors texte . . . 6 fr.

Déjà publié :

TOME I. . . . . *Epuisé.*

TOME II . . . . . *Epuisé.*

TOME III. 1 vol. gr. in-8° de VIII-274 pages, avec 50 figures dans le texte. 8 fr.

TOME IV. 1 vol. gr. in-8° de IV-214 pages, avec 18 figures et 12 graphiques dans le texte, et 5 planches hors texte . . . . . 8 fr.

Premier supplément : **Analyse des eaux d'égout**, par E. ROLANTS. 1 vol. gr. in-8° de IV-132 pages, avec 31 figures dans le texte. . . . . 4 fr.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 4875.